

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K15358

研究課題名(和文)原爆被ばくによる悪性リンパ腫発症リスク解明への新たなアプローチ

研究課題名(英文)A new approach to elucidate the risk of malignant lymphoma in atomic bomb survivors

研究代表者

岩永 正子 (IWANAGA, Masako)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：00372772

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：放射線被曝と悪性リンパ腫発症との因果関係は、骨髄系腫瘍とは異なり一定の見解が得られていない。これまで放射線被曝とリンパ系腫瘍発症との因果関係は、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫の大分類でのみ評価され、発症要因が異なるB/T細胞系別や成熟/未成熟系別の評価は乏しかった。そこで本研究は、県がん登録情報を用い、リンパ系腫瘍を細胞系別・成熟系別に分類し、一般集団と原爆被曝者集団で発症割合を比較した。その結果、被曝者集団ではB細胞リンパ腫が、一般集団ではT細胞リンパ腫が有意に多いという違いを認めたと、細胞成熟度分布に性差を認めたものの、被曝・非被曝群では差がなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線被曝と悪性リンパ腫発症との関連は、骨髄系腫瘍とは異なり一定の見解が得られていませんでした。そこで本研究は長崎県がん登録に登録されたリンパ系腫瘍を詳細に分類し一般集団と原爆被曝者集団で腫瘍のタイプごとに発症割合を比較しました。その結果、原爆被曝者ではB細胞リンパ腫が多く、一般集団ではT細胞リンパ腫が多いという違いを認めました。違いの理由については今後の詳細な研究が必要です。

研究成果の概要(英文)：There has been no consensus for the relationship between increased radiation exposure and the increased risk of malignant lymphoma among atomic-bomb (AB) survivors. Previous reports of AB survivors have evaluated any lymphomas only by dividing into two major groups, Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas; therefore, information has been limited whether there were any differences in the incidence by cell-lineage and by maturity patterns of malignant lymphoma. The present study, therefore, investigated whether there are any differences in the cell-lineage and by maturity patterns of lymphomas between general population and AB survivors based on data from the Nagasaki-prefectural cancer registry and the Nagasaki AB survivors database. As a result, we found that there was significant difference in the cell-lineage proportion between AB survivors and non-survivors, B-cell lymphoma was predominant for AB survivors whereas T-cell lymphoma was predominant for non-survivors.

研究分野：臨床疫学 がん疫学 血液内科学

キーワード：悪性リンパ腫 malignant lymphom 原爆被ばく者 atomic bomb survivors 放射線被曝 Radiation exposure がん登録 cancer registry

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

放射線被ばくによる長期健康障害の実態は原爆被爆者を対象とした疫学研究によって重要なエビデンスがもたらされてきた。特に白血病はあらゆる悪性腫瘍のなかで原爆被爆者に最も早期に増加したことがよく知られ、病型の違いによる線量依存的なリスク増加や発症時期の違いが明らかになっている(文献1,2)。また、長年不明であった白血病類縁疾患である骨髄異形成症候群の原爆被爆者における発症リスクは、研究代表者の岩永が科学研究費助成を受けて(2005-2006年度基盤Cと2008-2010年度基盤C)、病型の違いによる線量依存的発症リスクの違いを明らかにした(文献3)。一方、放射線被ばくによるリンパ系腫瘍の発症リスクは骨髄系腫瘍ほど明確になっていない。放射線影響研究所の原爆被爆者の解析では、非ホジキンリンパ腫のみ弱い線量依存的リスク増加が男性被爆者でのみ認められると報告されている(文献1,2)。英国やカナダのウラン鉱山労働者コホート研究でも累積外部被ばく線量と非ホジキンリンパ腫の罹患率に関連が認められている(文献4,5)。しかし、その他の疫学研究では、放射線被ばくによるリンパ系腫瘍の発症増加はないという報告が多く(文献6)、一定の見解は得られていなかった。

### 2. 研究の目的

一定の見解が得られていない要因として、これまでの研究はリンパ系腫瘍をホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫という2大分類でのみ評価しており、発症要因が異なるB細胞系・T細胞系や成熟型・未熟型別に評価していない点が考えられた。そこで本研究は、リンパ系腫瘍を専門とする病理医の協力のもと、リンパ系腫瘍を詳細分類し、以下の点に絞ってこれまでの疫学研究では報告されていない放射線被ばくによるリンパ系腫瘍発症の疫学的特性を明らかにする。

(1)長崎県がん登録に登録された悪性リンパ腫の組織型診断の信頼性を病理学的観点から再評価後、長崎大学の被曝者データベースとリンケージして原爆被曝者を特定し、一般集団と原爆被曝者における組織型別悪性リンパ腫の発生頻度の違いを明らかにする。

(2)原爆被曝者集団内における組織型別悪性リンパ腫の発生頻度を被曝状況別に解析し、放射線被ばくとの関連性が組織型に異なるかどうかを明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1)2016年度は、長崎大学医歯薬学総合研究科・長崎県がん登録室・長崎大学原爆後障害医療研究所の倫理委員会へ研究実施の申請を行った。承認後、長崎県がん登録室より1985年から2012年の期間に登録された匿名化コード番号別の悪性リンパ腫症例の素データセットを入手し、国際疾病分類腫瘍学第3版(ICD-O-3)に基づいて、類似コード統合、重複登録チェック、などのデータクリーニング作業の後に、被ばく者データベースとのリンケージ作業を依頼した。

(2)2017年度は、リンケージ作業が終了した悪性リンパ腫のデータセットを用いて、病理学的観点から組織分類をグルーピングする根拠について研究分担者と議論し、信頼性レベル分け作業を行った。ついで、発症部位・発症年齢・組織型発生頻度などについて解析用データ固定作業を進めた。また、前年度に特定された重複悪性リンパ腫の特徴についても解析を追加した。

(3)2018年度は、固定したデータセットを基に、一般集団と原爆被ばく者集団との比較を行うため、集団レベルでの発症部位・発症年齢・組織型発生頻度などについて統計解析をおこなった。統計解析に時間を要したため、研究期間を2019年度まで延長し、解析を継続した。

### 4. 研究成果

(1)2016年度に長崎県がん登録室より入手した1985年から2012年の期間に登録された匿名化コード別の悪性リンパ腫症例は12,645件であったが、この素データセットには、悪性リンパ腫か白血病か区別が困難な例、同一症例と推定される匿名化コード番号をもつ例、複数の異なる悪性リンパ腫のICD-Oコード割当がある匿名化コード番号例、などの問題点があり、病理専門医の分担研究者・研究協力者と複数回協議を重ね、データクリーニング作業と信頼性レベル分け作業を複数回行った結果、長崎県全体で悪性リンパ腫個別症例11,378件を特定した。症例のうち、研究開始前に予想していなかった、いわゆる重複悪性リンパ腫(文献7,8,9)と推定される49例が特定されたため、「重複悪性リンパ腫」という新規カテゴリーを作成して分類しなおし、最終的に11,124例(男5,981、女5,143)のデータセットとして固定し、この固定症例中1,022例(9%)が原爆被曝者であることを特定した。

(2)2017年度はまず、重複悪性リンパ腫49例の特徴を明らかにするための解析を行った。全悪性リンパ腫発症者中の重複リンパ腫の頻度は0.44%(95%信頼区間[95% Confidence Interval: 95%CI], 0.32-0.56%)、男性0.50%(95%CI, 0.35-0.72%)、女性0.37%(95%CI, 0.20-0.54%)であった。男女比のオッズ比は1.36(95%CI, 0.76-2.42; P=0.29)であり、重複悪性リンパ腫の発生割合に男女差は認められなかった。重複悪性リンパ腫49例中、原爆被曝者の症例は6例(12.2%)であった。この12.2%という割合は、全悪性リンパ腫症例中の原爆被曝者の割合9%より多かった。重複悪性リンパ腫49例中、第1・第2リンパ腫の組み合わせで最も頻度が多かったのはMarginal Zone Lymphoma (MZL)とDiffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)であった。更に、重複悪性リンパ腫をComposite/Discordance typeとSequential typeに分類すると、

Composite/Discordance type が 5 例、Sequential type が 44 例であった。Sequential type 44 例の要約を図 1 に、その年齢分布と予後解析結果を図 2, 3 に示す。この結果は 2017 年 12 月の国際学会で公表した(文献 10)。

図 1. Sequential Lymphoma 44 症例のまとめ 図 2. Sequential Lymphoma 症例の年齢分布

Characteristics		Summary Statistics
Sex	Male, No (%)	26 (59%)
	Female, No (%)	18 (41%)
Age at 1st lymphoma, years		
	Median (min, max), years	65.2 (26.6, 90.5)
Age at 2nd lymphoma, years		
	Median (min, max), years	73.3 (28.4, 93.7)
Interval between 1st and 2nd lymphomas		
	Median (min, max), years	4.3 (0.1, 22.2)
Cell-lineage combination of 1st-2nd		
	B → B	19 (43%)
	B → T	16 (36%)
	T → T	3 (7%)
	T → B	3 (7%)
	B → Unkown or Unkown → B	3 (7%)

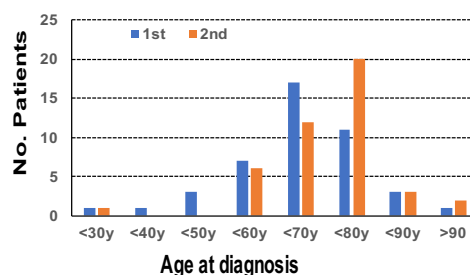
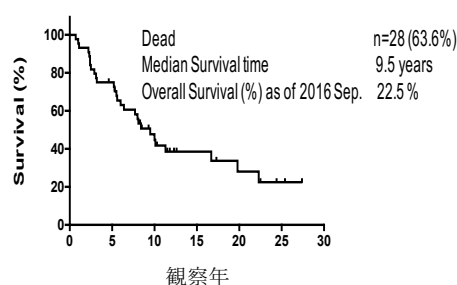


図 3. Sequential Lymphoma 44 症例の予後



- (3) 2018 年度は、B-cell・T-cell 区分や細胞成熟度分布を被爆状況別に比較するため、前年度に判明した重複悪性リンパ腫例を再度詳細に見直し、最終的に 11,112 例(男 5,978, 女 5,134)の解析データセットを再構築した。このデータセットを用いて Cell-lineage、Cell-maturity 分布を男女別・診断時年齢別に検討した。B-cell lineage/Maturity は precursor B(B1)、mature B(B2)、other B(B3) の 3 群に、T-cell lineage/Maturity は precursor T(T1) と mature T/NK(T2) の 2 群に分類し、残りは undetermined cell-lineage NHL(U)、HL(H) とその他 (0) に分類した。Cell-lineage/maturity 分布は、性別では B2 と T2 の割合が女性に多い傾向にあったが有意ではなかった。診断時年齢群別では B2 と T2 の割合が 70 歳以上に有意に多かった。これらの結果は 2019 年 3 月の国際学会(文献 11)と 2019 年 10 月の国内学会(文献 12)で公表した。
- (4) 延長した 2019 年度に細かいデータ修正を行った後、悪性リンパ腫の Cell-lineage と Cell-maturity の分布を被爆群・非被爆群で再解析を行ったところ、以下の結果が得られた。①男女比は被爆群で 0.86、一般集団群で 1.18 であり、有意な違いがあった( $P < 0.0001$ )。つまり、被爆群では女性の症例が、一般集団群では男性の症例が多かった。②診断時年齢分布は、被爆群で 73.9 歳(範囲 42.7-99.7 歳)、一般集団群で 73.0 歳(範囲 41.0-99.4 歳)であり、有意な違いはなかった( $P = 0.08$ )。③Cell-lineage(B-cell/T-cell/unclassified-cell)の分布は、被爆群 529(53.9%) / 230(23.4%) / 223(22.7%)、一般集団群 3,626(46.6%) / 2,440(31.3%) / 1,710(22.0%)であり、統計学的に有意な分布の違いが認められた( $P < 0.0001$ )。すなわち、被爆群では B 細胞型悪性リンパ腫の発症が一般集団より有意に多いという事を再確認した。Cell-maturity(細胞成熟度)の分布は性差を認めたものの、被曝・非被曝群では差違はなかった。結論として、原爆被爆者集団と一般集団群では発症した悪性リンパ腫の男女比と Cell-lineage パターンに違いが認められたが、細胞成熟度の分布に違いは認められなかった。今後は、これまで得られた成果を総括し論文化を目指す予定である。

#### <引用文献>

1. Preston DL, et al. Radiat Res. 1994;137(2 Suppl):S68-S97.
2. Hsu WL, et al. Radiat Res. 2013;179(3):361-382.
3. Iwanaga M, et al. J Clin Oncol. 2011;29(4):428-34.
4. McGeoghegan D, et al. J Radiol Prot. 2000;20(2):111-137.
5. Zablotska LB, et al. Environ Res. 2014;130:43-50.
6. Müller AM, et al. Ann Hematol. 2005;84(1):1-12.
7. Kim H, et al. Composite lymphoma. Cancer. 1977;40(3):959-976.
8. Siebert JD, et al. J Clin Lab Anal. 1999;13(5):199-204.
9. Tucci A, et al. Haematologica. 2005;90(3):348-352.
10. Iwanaga M, et al. Blood 2017;130:4167.
11. Luong TMH, et al. JNCCN 2019;17(3.5):EPR19-070.
12. Luong TMH, et al. 臨床血液 2019;60(9):S277.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Higuch M, Kuwatsuka Y, Murota H, Iwanaga M, Niino D.	4. 巻 215
2. 論文標題 Clinical and histopathological significance of PD-1 expression in cutaneous lesions of adult T-cell leukemia-lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathol Res Pract	6. 最初と最後の頁 40-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2018.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 新野 大介	4. 巻 35
2. 論文標題 【リンパ節の非腫瘍性疾患の病理】 話題の疾患 他の医原性免疫不全に伴うリンパ増殖性疾患	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 549-553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kurita D, Miyoshi H, Yoshida N, Sasaki Y, Kato S, Niino D, Sugita Y, Hatta Y, Takei M, Makishima M, Ohshima K	4. 巻 40
2. 論文標題 A Clinicopathologic Study of Lennert Lymphoma and Possible Prognostic Factors: The Importance of Follicular Helper T-cell Markers and the Association With Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Am J Surg Pathol	6. 最初と最後の頁 1249-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000000694	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Debata A, Yoshida K, Ujifuku K, Yasui H, Kamada K, Niino D, Matsuo T	4. 巻 103
2. 論文標題 Hyperglycemia is associated with poor survival in primary central nervous system lymphoma patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tumori	6. 最初と最後の頁 272-278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5301/tj.5000590	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo M, Iwanaga M, Kondo H, Soda M, Jo T, Horio K, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Sawayama Y, Hata T, Miyazaki Y	4. 巻 107
2. 論文標題 Clinical features and prognosis of patients with myelodysplastic syndromes who were exposed to atomic bomb radiation in Nagasaki	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1484-1491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo H, Soda M, Sawada N, Inoue M, Imaizumi Y, Miyazaki Y, Iwanaga M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S	4. 巻 27
2. 論文標題 Smoking is a Risk Factor for Development of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma in Japanese Human T-cell Leukemia Virus Type-1 Carriers	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Causes & Control	6. 最初と最後の頁 1059-1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10552-016-0784-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 新野 大介, 樋口 真帆, 鋤塚 大, 岩永 正子
2. 発表標題 High PD-1 expression in cutaneous manifestations of ATL is associated with inferior outcome.
3. 学会等名 第 107 回日本病理学会総会, 札幌, 日本 (2018/6/21-23)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Niino, Thi My Hanh Luong, Shiro Miura, Masayuki Nakashima, Masako Iwanaga.
2. 発表標題 Incidence patterns of multiple lymphoid malignancies: Nagasaki Cancer Registry data.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会, 大阪, 日本 (2018/10/12-14)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thi My Hanh Luong, Daisuke Niino, Hisayoshi Kondo, Shiro Miura, Masahiro Nakashima, Masako Iwanaga.
2. 発表標題 Incidence Pattern of Malignant Lymphoma by Cell-lineage/Cell-maturity status in Nagasaki, Japan 1985-2012: Preliminary Results.
3. 学会等名 NCCN 24th Annual Conference, Orlando, USA (2019/3/19-24) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新野 大介
2. 発表標題 2017 WHOリンパ系・骨髄系腫瘍分類改訂/NK細胞リンパ腫の変更点
3. 学会等名 第56会日本臨床細胞学会秋期大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iwanaga M, Niino D, Hanh Luong TM, Miura S, Nakashima M.
2. 発表標題 Incidence Patterns of Patients with Two or More Lymphoid Malignancies in a Patient with a Prior History of Lymphoid Malignancy: A Population-Based Cancer Registry Study in Nagasaki, Japan.
3. 学会等名 59th ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桐原志保美, 板垣亮里, 岩永正子, 新野大介
2. 発表標題 長崎大学病院における悪性リンパ腫の病理学的検討2006-2015:ATLの割合トレンド.
3. 学会等名 第3回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 板垣亮里, 桐原志保美, 岸川孝之, 岩永正子, 新野大介
2. 発表標題 上五島病院における悪性リンパ腫の病理学的検討2006-2015:ATLの割合のトレンド.
3. 学会等名 第3回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	新野 大介  (NIINO Daisuke)  (20426563)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員教授    (17301)	